

Annex DII

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3638 124 A 1**

⑥1 Int. Cl. 4:
A61 K 31/33

⑳ Aktenzeichen: P 36 38 124.1
㉑ Anmeldetag: 8. 11. 88
㉒ Offenlegungstag: 11. 5. 88

Behördeneigentum

DE 3638 124 A 1

㉓ Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

㉔ Erfinder:
Liehr, Joachim G., Prof., Galveston, Tex., US; Dereu,
Norbert, Dr., 5030 Hürth, DE

⑤4 **Neue pharmazeutische Verwendung von Ebselen**

Die Erfindung betrifft eine neue Verwendung von Ebselen zur Therapie von malignen Neoplasien und die diesen Wirkstoff enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen.

DE 3638 124 A 1

Patentansprüche

1. Verwendung von Ebselen zur Therapie von malignen Neoplasien.
2. Verwendung von Ebselen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von malignen Neoplasien.
3. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von malignen Neoplasien, dadurch gekennzeichnet, daß man Ebselen gemäß Anspruch 1 und 2 mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine neue Verwendung von Ebselen zur Therapie von malignen Neoplasien und die diesen Wirkstoff enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen, bzw. die Verwendung dieser Verbindung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen.

Die Entwicklung von Substanzen zur Behandlung von malignen Neoplasien, die in die großen Untergruppen Carcinome, Sarkome, Leukämien und Tumoren eingeteilt werden, ist in den letzten Jahrzehnten lawinenartig angewachsen, wobei eine Vielzahl von Verbindungen synthetisiert und alle nur erdenklichen chemischen Körperklassen hinsichtlich ihrer tumorhemmenden Eigenschaften untersucht wurden. Bei keiner der bisher bekannten Substanzen handelt es sich aber um einen spezifisch gegen den Krebs gerichteten Wirkstoff, sondern um Verbindungen, die in irgendeiner Weise einen allgemein toxischen Effekt auf Zellen entfalten und so daß Zellwachstum hemmen. Die Krebszellen werden im allgemeinen durch diese Zytostatika nur deshalb stärker geschädigt, weil sie eine höhere Wachstums- bzw. Proliferationsrate und damit eine erhöhte Nucleoprotein-Synthese und stärkere Glykolyse als normale Zellen besitzen. Die unspezifische Wirkung erklärt aber auch die toxischen Nebenerscheinungen dieser Verbindungen auf andere Proliferationsgewebe des Organismus, so daß ein echtes Heilmittel immer noch aussteht.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Ebselen eine sehr spezifische tumorhemmende Wirksamkeit zeigt.

Ebselen (2-Phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on/INN-Liste No. 51) ist eine bekannte Verbindung, die zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden kann (DE-PS 30 27 073) und z. B. nach dem Verfahren von R. Weber, M. Renson, Bulletin de la Soc. Chim. de France 1976 (7/8), 1124—1126, durch Reaktion von 2-Methylseleno-N-phenyl-benzamid mit Phosphor-pentachlorid und anschließender Hydrolyse hergestellt wird. Besonders hervorzuheben ist die gute Verträglichkeit dieser Substanz, da Ebselen mit einer LD₅₀ von ≥ 4600 mg/kg p. o. (Ratte) praktisch untoxisch ist.

Die überraschende Antitumor-Wirksamkeit von Ebselen wurde in dem von J. G. Liehr et al. entwickelten Modell gefunden (J. G. Liehr, D. E. Sirdasku, "Estrogen dependent kidney tumors" Vol. 11, Tissue culture of epithelium cells, Ed. Marie Taub, Plenum Publ. corp. 1985, S. 205—234).

Dabei wurden 4—6 Wochen alte männliche syrische Hamster mit einem subkutanen Estradiol-Implantat (90% Estradiol und 10% Cholesterol) behandelt. Diese Estrogen-behandelten Tiere und unbehandelten Hamster wurden in 4 Gruppen aufgeteilt, wie der Tabelle I zu entnehmen ist. Die mit Ebselen behandelten Tiere er-

hielten Nagetierfutter, dem auf das Trockengewicht bezogen 0,15% Ebselen zugesetzt war (ca. 105 mg/kg). Diese Diät wurde mit Wasser versetzt, um eine Brei-Konsistenz zu erhalten. Nach 3 Monaten wurde den Estrogen-behandelten Tieren ein zusätzliches Implantat gleichen Gewichts und gleicher Zusammensetzung appliziert. Nach 196 Tagen wurden die Tiere getötet und die Nieren und andere Organe entnommen. Die Nieren wurden der Länge nach geteilt. Eine Hälfte jeder Niere und ein Teil anderer Organe wurden zur mikroskopisch-histologischen Untersuchung in Formalin gelegt. Bei grober Überprüfung makroskopisch sichtbare Tumoren sind in Tabelle I aufgeführt.

Tabelle I

Behandlung (Zahl der Tiere)	Zahl der Tiere mit Tumoren (Zahl der geprüften Tiere)
unbehandelt (5)	0 (5)
Estradiol (5)	5 (5)
Estradiol + Ebselen (5)	1 (5)
Ebselen (5)	0 (5)

Aus diesem Versuch wird ersichtlich, daß Ebselen eine sehr spezifische Wirkung bei der Behandlung von Tumoren entwickelt. Da Induktionstumoren sich gegenüber Zytostatika normalerweise wesentlich unempfindlicher als Transplantationstumoren verhalten, ist dies als vorteilhaft für die Beurteilung der Erfolgchancen am Menschen anzusehen, zumal der gesamte Ablauf der Tumorentwicklung viel mehr den Vorgängen beim Menschen ähnelt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche als Wirkstoff Ebselen enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen wie oralen oder rektalen sowie parenteralen Verabreichung, welche den pharmazeutischen Wirkstoff allein oder zusammen mit einem üblichen, pharmazeutischen anwendbaren Trägermaterial enthalten. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind, z. B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Die Dosierung der Substanz liegt üblicherweise zwischen 10 und 2000 mg pro Tag, vorzugsweise zwischen 30 und 300 mg pro Tag, und kann in einer Dosis oder mehreren Teildosen, vorzugsweise in zwei bis drei Teildosen pro Tag, verabreicht werden. Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Nach bekannten Verfahren hergestellte pharmazeutische Form des erfindungsgemäßen Arzneimittels.
Tabletten zu 500 mg mit einem Wirkstoffgehalt von 150 mg.

Ebselen	150 mg
Lactose	250 mg
kristalline Cellulose	50 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	30 mg
Magnesiumstearat	20 mg

Beispiel 2

Nach bekannten Verfahren hergestellte pharmazeuti-
sche Form des erfindungsgemäßen Arzneimittels.
Tabletten zu 300 mg mit einem Wirkstoffgehalt von 5
100 mg.

Ebselen	100 mg	
mikrokristalline Cellulose	150 mg	
Cutina® HR	20 mg	10
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	30 mg	

Beispiel 3

Nach bekannten Verfahren hergestellte pharmazeuti- 15
sche Form des erfindungsgemäßen Arzneimittels.
Kapseln mit einem Wirkstoffgehalt von 50 mg.

Ebselen	50 mg	
Lactose	100 mg	20
kristalline Cellulose	45 mg	
kolloidales Siliciumdioxid	5 mg	

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -